

LE DIAGNOSTIC DE L'ANEMIE EN HAUTE ALTITUDE : PROBLEMES RENCONTRES AU TIBET

par

P. KOLSTEREN¹ & P. VAN DER STUYFT²

¹ Unité de Nutrition, ²Unité d'Epidémiologie, Institut de Médecine Tropicale,
Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen 1, Belgique

Résumé. — Pour tester l'hypothèse que la population tibétaine s'est adaptée à l'altitude sans augmenter son taux d'hémoglobine, les concentrations d'hémoglobine d'enfants de 6 à 72 mois ont été analysées. Les concentrations moyennes d'hémoglobine dans les différents groupes d'âge sont significativement plus basses que les moyennes attendues à cette altitude. Les histogrammes et les tests de normalité montrent que les distributions des taux d'hémoglobine sont gaussiennes. Les coefficients d'étalement nous laissent supposer qu'il y a une superposition unilatérale d'une sous-population anémique, ce qui est confirmé par les courbes *probits*. La normalité des histogrammes et la déviation curvilinéaire limitée à la partie distale de la courbe *probit* correspondent à une prévalence d'anémie faible : de 10 à 12% plutôt qu'à la prévalence de 40 à 46 % à laquelle on s'attendrait sur base du critère de seuil ajusté pour l'altitude. Deux explications possibles émergent : 1) La population entière subit le même phénomène et elle doit être considérée comme étant anémique dans sa totalité, 2) les tibétains réagissent à l'altitude de façon différente d'autres populations montagnardes. Ils se sont adaptés sans augmenter leur hémoglobinémie.

KEYWORDS : Anaemia; Haemoglobin; High altitude; Tibet

Introduction

On accepte généralement que le taux d'hémoglobine sanguin augmente avec l'altitude (1,14). Cependant, une enquête récente réalisée dans la vallée de Lhasa auprès de femmes en âge de procréer, n'a pu mettre en évidence d'augmentation du taux d'hémoglobine moyen correspondant à l'altitude de la capitale Tibétaine (10). Les données récoltées lors de cette enquête sont cependant de nature discontinue et elles ne permettent pas une analyse plus approfondie du phénomène observé. Pour cette raison, nous avons réanalysé d'autres données, continues, concernant le taux d'hémoglobine d'enfants de 6 mois à 72 mois avec l'hypothèse que la population de Lhasa s'est adaptée à l'altitude sans augmenter son taux d'hémoglobine.

Matériel et méthodes

Des données de taux d'hémoglobine d'enfants de 6 mois à 72 mois ont été mis à notre disposition par la responsable de la Santé materno-infantile de Lhasa pour analyse secondaire.

L'échantillon portait sur 2.772 enfants sélectionnés aléatoirement dans les unités de travail de Chenguan Chu (population de 36.224 habitants), la sous-préfecture qui correspond à la zone urbaine de la ville de Lhasa. Lhasa, la capitale du Tibet, se situe sur le haut plateau du même nom, à une altitude de 3.700 mètres, dans le massif de l'Himalaya. En juillet 1987, des prises de sang

capillaire ont été effectuées par les services de Santé materno-infantile de la préfecture de Lhasa. L'hémoglobine a été mesurée par la méthode de la cyanométhémoglobine (11), au laboratoire central des services de santé de Lhasa. Toutes les analyses ont été effectuées par la même personne.

Pour effectuer l'analyse secondaire, qui fait l'objet de ce travail nous avons introduit les données dans le logiciel «Statgraf» (Statistical Graphics Corporation, STSC Inc. USA) et nous avons exécuté les opérations suivantes :

- Construction d'un histogramme et des courbes de probits des taux d'hémoglobine pour différentes classes d'âge, et application des tests de normalité de Kolmogorov-Smirnoff et du Chi-carré.
- Calcul de la prévalence de l'anémie en fonction des seuils classiques, corrigée pour l'altitude suivant les recommandations des autorités sanitaires Tibétaines. Celles-ci se basent sur les recommandations du CDC Atlanta (1). Le seuil de 13 gr% a été retenu (11 g% + 2 g% de correction pour l'altitude correspondant à 0,559/1000 mètres, pour 3,700 mètres).
- Estimation de la prévalence de l'anémie par analyse de distribution mixte (6,12,13) : dans une population non anémiée les valeurs d'hémoglobine ont une distribution gaussienne; s'il y a une population anémique qui se superpose à la partie gauche de cette première distribution, l'analyse de distribution mixte nous permet d'estimer la proportion contaminante dans la distribution globale (c'est à dire, les mesures d'hémoglobine observées) et donc la prévalence d'anémie (2,8,9).

Résultats

Les figures 1-4 représentent les histogrammes et les courbes de probit des taux d'hémoglobine observés dans les différentes catégories d'âge.

Histogramme des taux d'hémoglobine
Enfants de 3 et 4 ans

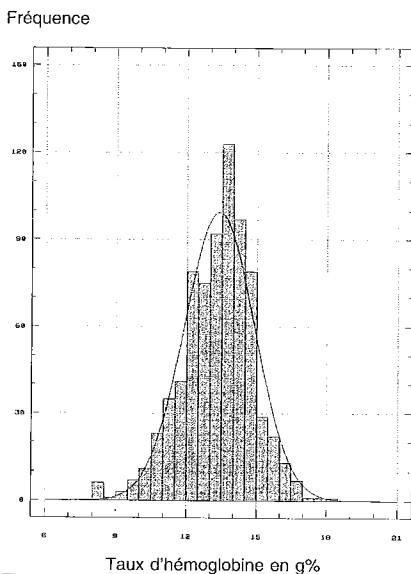


Figure 1

Histogramme des taux d'hémoglobine
Enfants de 5 et 6 ans

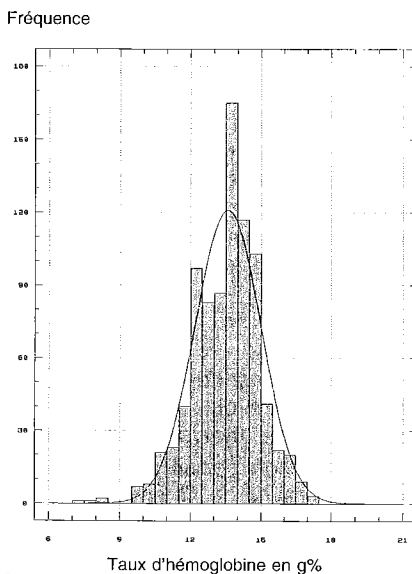


Figure 2

**Diagramme de probabilité Gaussienne
Hémoglobine d'enfants de 3 et 4 ans**

Pourcentages cumulés

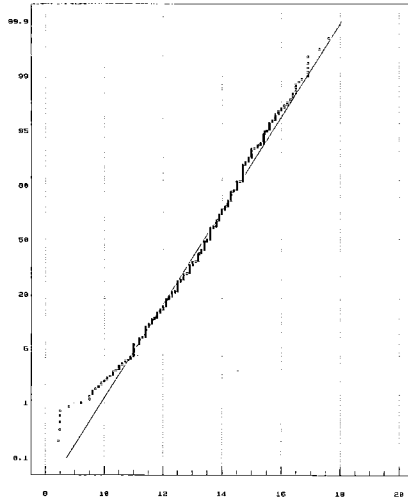


Figure 3

**Diagramme de probabilité Gaussienne
Hémoglobine d'enfants de 5 et 6 ans**

Pourcentages cumulés

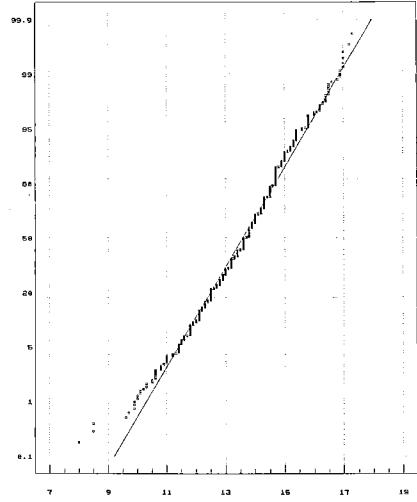


Figure 4

Les tests de normalité de Kolmogorov-Smirnoff et le Chi-carré sont non significatifs, et les coefficients d'étalement sont de -0,35 et -0,38 pour les groupes d'âge de 25-48 mois et 49-72 mois respectivement. Les courbes de probit montrent cependant qu'il y a une population contaminante dans le bas de la courbe, ce qui produit une déviation curvilinéaire. Une telle déviation curvilinéaire n'a pas été retrouvée dans la tranche d'âge de 6 mois à 24 mois. De ce fait cette catégorie d'âge a été exclue des analyses de distribution mixte.

Le tableau n° 1 reprend les concentrations moyennes d'hémoglobine observées par âge, et les compare avec les concentrations moyennes de référence, au niveau de la mer ou corrigées pour l'altitude. La moyenne au Tibet est comparable à la référence (au niveau de la mer) pour les enfants de 12 à 24 mois, mais elle est significativement plus élevée pour les autres groupes d'âge. Toutes les moyennes observées sont cependant nettement inférieures aux moyennes attendues pour cette altitude.

TABLEAU 1
Hémoglobine moyenne par classes d'âge et moyenne au niveau de la mer

Classe d'âge en mois	Nombre	Hb moyenne (intervalle de confiance de 95%)	Moyenne de référence(*)	Moyenne corrigée pour l'altitude
12-24	335	12,5 (12,3-12,6)	12,3	14,3
25-48	753	13,4 (13,3-13,5)	12,6	14,6
49-72	997	13,5 (13,4-13,6)	12,8	14,8

* Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-Related Changes in Laboratory Values used in the Diagnosis of Anæmia and Iron Deficiency. Am.J.Clin.Nutr. 1984; 39: 427-436

La détermination de la prévalence de l'anémie, en utilisant un seuil pré-défini de 13 g% nous donne des prévalences de 41 à 46 % pour les diffé-

rentes classes d'âge (Tableau 2). Les estimations de la prévalence par distribution mixte, par contre, donnent des prévalences nettement inférieures : de 9,5 à 12,4 %. Des seuils de 11 gr% pour les enfants de 3 à 4 ans et de 11,5 gr% pour ceux de 5 à 6 ans nous donneraient ces mêmes prévalences.

TABLEAU 2
Taux de prévalence de l'anémie dans les différentes classes d'âge en utilisant le seuil corrigé pour l'altitude et l'estimation par analyse de distribution mixte.

Classe d'âge en mois	Nombre	% anémiés pour un seuil de 13 gr% (intervalle de confiance)	Moyenne corrigée pour l'altitude
12-24	335	46,3 (41,0-51,6)	p.d.
25-48	753	40,5 (37,0-44,0)	9,5
49-72	997	43,9 (40,8-47,0)	12,4

p.d. pas disponible

Discussion

Les concentrations moyennes d'hémoglobine dans les différents groupes d'âge sont significativement plus basses que les moyennes attendues à cette altitude. Ceci est conforme à d'autres observations effectuées chez des tribus nomades au Tibet et chez des personnes d'origine Tibétaine qui vivent au Népal (3, 5), et confirme les résultats d'une étude réalisée récemment par l'un d'entre nous auprès de femmes en âge de procréer (10).

Les histogrammes et les tests de normalité montrent que les distributions des taux d'hémoglobine sont gaussiennes. Les coefficients d'étalement nous laissent supposer qu'il y a une superposition unilatérale d'une sous-population anémique, ce qui est confirmé par les courbes probit. La normalité des histogrammes et la déviation curvilinéaire limitée à la partie distale de la courbe probit correspondent à une prévalence d'anémie faible soit de 10 à 12%, plutôt qu'à la prévalence de 40 à 46 pour cent trouvée sur base du critère de seuil ajusté pour l'altitude.

Il semble improbable que ces observations puissent être expliquées par des biais d'observation. La prise de sang capillaire mène plutôt à une surestimation de la concentration d'hémoglobine (7). De plus toutes les analyses ont été faites au laboratoire central de Lhasa, qui utilise des procédures de standardisation, et par la même personne expérimentée.

A ce stade-ci il est impossible de tirer des conclusions fermes et définitives. Deux explications possibles émergent :

1. Il y a un déplacement vers la gauche de l'ensemble de la distribution des valeurs d'hémoglobine. La population entière subit le même phénomène et elle doit être considérée comme étant anémique dans sa totalité. Le taux moyen d'hémoglobine reflète ce déficit.
2. Les Tibétains réagissent à l'altitude de façon différente que d'autres populations montagnardes, et se sont adaptés sans augmenter leur hémoglobinémie. Dans ce cas les seuils d'anémie devraient être redéfinis et correspondraient à 11 gr% pour les enfants de 3 à 4 ans et à 11,5 gr% pour ceux de 5 à 6 ans.

Une étude expérimentale au moyen d'une supplémentation martiale pourrait nous dire si la distribution d'hémoglobine change après le traitement et si

la courbe se déplace vers la droite. La proportion de personnes qui réagiraient au traitement correspondrait au taux de prévalence réel de l'anémie.

Les observations d'une adaptation à l'altitude ont surtout été faites chez des populations andines, qui sont d'une origine ethnique différente des tibétains, chez qui d'ailleurs la réponse à l'altitude n'est pas constante. Des facteurs qui peuvent entraîner de la polycythémie, comme la silicose pulmonaire chez les mineurs dans certains échantillons, la production d'androgènes plus élevée ou de l'hypoxie intermittente ont été proposés comme explication pour cette réponse variable. Dans un article de synthèse, qui revoit l'information disponible sur 16 échantillons de populations andines et himalayennes, Beall conclut que de tels facteurs ne sont pas suffisants pour expliquer toute la variabilité observée (5).

Un facteur qui pourrait intervenir dans la présente étude est le mélange de populations dans l'échantillon : on estime qu'environ 25 pour cent des enfants sont d'origine han et 75 % d'ethnie tibétaine. Les données ne permettent pas une analyse stratifiée.

Remerciements. – Les auteurs remercient très vivement les responsables de la Santé materno-infantile de la municipalité de Lhasa qui ont aimablement mis à leur disposition les données d'hémoglobine utilisées dans ce travail. Ce travail a été soutenu par un financement du NFWO contrat no S 2/5E-DP. D6464.

Diagnosis of anaemia at high altitude : problems encountered in Tibet.

Summary. – To test the hypothesis that Tibetans do not increase their haemoglobin concentration with increasing altitude, haemoglobin concentrations of children aged 6 to 72 months were analyzed. The mean haemoglobin concentrations in the different age groups are significantly lower than the mean concentrations expected at this altitude. Histograms and tests for normality show that the haemoglobin distributions are Gaussian. The probability plots confirm the coefficients of skewness, which indicate a superimposed subpopulation towards the lower range of haemoglobin values. A mixed distribution analysis identifies that the curvilinear deviation found in the probability plot encompasses 10 to 12% of the studied population. Together with the normality of the haemoglobin distributions, we are led to suppose that this is the anaemic population. These figures are considerably lower than those found using recommended cut-off values for this altitude; 40 and 46%. Two possible explanations are put forward : 1) the whole population in submitted to the same factor and hence the whole population should be considered anaemic, 2) Tibetans react differently to altitude than other mountain people and have adapted themselves without increase in haemoglobin.

Diagnose van anaemie op grote hoogte : problemen ondervonden in Tibet.

Samenvatting – Om de hypothese te testen dat Tibetanen zich aan de hoogte hebben aangepast zonder verhoging van hun hemoglobine gehalte, werden de hemoglobine concentraties van kinderen tussen 6 en 72 maand onderzocht. De gemiddelde hemoglobine concentraties in de verschillende leeftijdsgroepen liggen significant lager dan de gemiddelde verwachte waarden voor deze hoogte. De distributies van de hemoglobine concentraties, na testen voor normaliteit, zijn Gaussiaans. De symmetrie coëfficiënt laat ons vermoeden dat er een supplementaire populatie is aan één zijde van de histogrammen, wat bevestigd wordt door de probabiileitscurven. Met een «mixed distribution» analyse wordt deze groep, de anaemische, geschat op 10 tot 12%. Deze waarden liggen beduidend lager dan de 40 en 46% prevalentie welke men bekomt als men de conventionele drempelwaarden, aangepast voor de hoogte, gebruikt. Twee mogelijke hypothesen voor deze resultaten worden naar voor gebracht : 1) De volledige populatie ondergaat een gelijkwaardige invloed en moet als dusdanig als anaemisch beschouwd worden, 2) de Tibetanen zijn aangepast aan de hoogte en verhogen hun hemoglobine concentratie niet.

Reçu pour publication le 27 juin 1994.

REFERENCES

1. CDC criteria for anaemia in children and childbearing-aged women. *Mortality and Morbidity Weekly Report* 1989, 38 (No 22), 400-4.
2. Baker SJ, De Maeyer EM. Nutritional anaemia : its understanding and control with special reference to the work of the World Health Organization. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994, 32, 368-417.

3. Beall CM, Reichsman AB. Haemoglobin levels in a himalayan high altitude population. *Am. J. Phys. Anthrp.* 1984, **63**, 301-6.
4. Beall CM, Goldstein MC, The Tibetan Academy of Social Sciences. Hemoglobin of Pastoral nomads permanently resident at 4,850-5,450 meters in Tibet. *Am. J. Phys. Anthro.* 1987, **73**, 433-8.
5. Beall CM, Strohl KP, Brittenham GM. Variation of haemoglobin concentration among samples of high-altitude natives in the Andes and the Himalayas. *Am. J. Hum. Biol.* 1990, (2), 639-51.
6. Brownie C, Habicht J, Robson DS. An estimation procedure for the contaminated normal distribution arising in clinical chemistry. *J. Am. Stat. Assoc.* 1983, **78**, 228-37.
7. Darcie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. 6th ed. Edinburgh, England: Churchill Livington; 1984, 10p.
8. Garby L, Irnell L, Werner I. Iron deficiency in women of fertile age in a swedish community. II. Efficiency of several laboratory tests to predict response to iron supplementation. *Acta med. scand.* 1969, **185**, 107-11.
9. Garby L, Irnell L, Werner i. Iron deficiency in women of fertile age in a swedish community. III. Estimation of prevalences based on response to iron supplementation. *Acta med. scand.* 1969, **185**, 113-7.
10. Kolsteren PW, Atkinson S, and Maskall K. Nutrition, health, water and sanitation assessment of the Lhasa valley. London. Save the Children Fund. 1992.
11. Lynch MJ, Raphael SS, Mellor LD, et al. *Medical laboratory technology and clinical pathology*. Second ed. Philadelphia, London, Toronto : W.B.Saunders company, 1969, 19, Red cell studies, p. 670-2.
12. Meyers LD, Habicht J, Johnson CL, Brownie C. Prevalences of anemia and iron deficiency anemia in black and white women in the United States estimated by two methods. *Am. J. Clin. Nutr.* 1983, **73**, 1042-9.
13. Tufts DA, Haas JD, Beard JL, Spielvogel H. Distribution of hemoglobin and functional consequences of anemia in adult males at high altitude. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985, **42**, 1-11.
14. Yip R, Johnson C, Dallman PR. Age-related changes in laboratory values used in the diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1984, **39**, 427-36.